

III. КАНЦЕРОГЕНЕЗ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

КАНЦЕРОГЕНЫ: ХАРАКТЕРИСТИКИ, ЗАКОНОМЕРНОСТИ, МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ *

В. В. Худoley

*Лаборатория генетической токсикологии и экологии НИИ онкологии
им. проф. Н. Н. Петрова МЗ РФ*

Carcinogens: characteristics, regularities, mechanisms of action

V. V. Khudoley

N. Petrov Research Institute of Oncology

The key role for cancer genesis are played a various environmental factors, which called as a carcinogens. The characteristic of natural and anthropogenic sources of carcinogens is present. The main-used classification of carcinogenic factors has been elaborated by IARC (International Agency for Research on Cancer). In this classification the all known carcinogens were divided on 4 groups of evidence of carcinogenicity for humans according epidemiological and experimental data, as well as results of short-term tests. In last decade the classification of carcinogens based on modern views of mechanisms of their action has been suggested. The regularities of (latent period of tumor development, «dose-effect», «exposure-effect», morphology of tumor development, synergistic effects of carcinogens, etc) and mechanisms of carcinogenesis. Taking into consideration that carcinogenesis is represent a multistage process, the characteristics of initiation and it phase (biotransformation of xenobiotics to their reactive-able forms, interaction of active metabolites with DNA, fixation of induced lesions), promotion, as well as a progression and metastasing. The conception of «oncogene» is discussed and lists of dominant and recessive (suppressive) oncogens is checked. It is stressed that search and research of causes of cancer and mechanisms of actions of carcinogens are placed in field of ecological genetics (ecogenetics).

По данным ВОЗ в 1997 г. в мире умерло от рака свыше 7 млн человек и диагностировано 10 млн новых случаев онкологических заболеваний [8]. В большинстве развитых стран они занимают второе место среди причин смерти. По расчетам специалистов количество новых случаев заболевания раком к началу XXI в. достигнет 11 млн. В России, население которой на 1 января 1992 г. составило 148 704 800 человек, в 1991 г. зарегистрировано 391 300, в 1993 г. — 409 312, в 1994 г. — 411 848, а в 1995 г. — 412 545 новых онкологических больных, а умерло от злокачественных опухолей в 1995 г. 295 671 человек [3]. Чем объясняется столь печальная статистика?

По мнению экспертов Международного агентства изучения рака (МАИР) доминирующую роль (75–80%) в происхождении этой болезни играют факторы окружающей среды, главным образом химической природы [6]. С 1775 г., когда английский врач Персиваль

* Работа выполнена по гранту РФФИ 98-04-62141.

© В. В. Худoley, 1999

Потт установил, что рак кожи у трубочников вызывается действием сажи, накопились огромное количество доказательств роли химических веществ и ряда других факторов в происхождении злокачественных опухолей у людей и животных. Часть из этих факторов, с которыми человек контактирует на производстве и в повседневной жизни, способны вызывать рак, т. е. обладают канцерогенными свойствами. Такой же способностью обладают и некоторые физические факторы (наиболее известно опухолеродное действие ионизирующей радиации), несколько меньше мы знаем о действии биологических факторов (вирусы, бактерии, простейшие).

Химические, биологические или физические агенты, вызывающие развитие рака принято называть канцерогенами (канцерогенными факторами). По мнению экспертов ВОЗ *канцерогеном (физическим, химическим или вирусным) называют агент, способный вызывать или ускорять развитие новообразований, независимо от механизма (или механизмов) его действия или от степени специфичности эффекта. Канцероген — это агент, который в силу своих физических или химических свойств может вызывать необратимое изменение или повреждение в тех частях генетического аппарата, которые осуществляют гомеостатический контроль над соматическими клетками* [9]. Современные представления о процессах возникновения и развития опухолей, динамике и выраженности этих процессов позволили прийти к более корректному научному определению этого понятия. *Канцерогеном называется фактор, воздействие которого достоверно увеличивает частоту возникновения опухолей (доброкачественных и/или злокачественных) в популяциях человека и/или животных, и/или сокращает период развития этих опухолей. Канцерогенез же представляет собой процесс возникновения злокачественных новообразований в результате действия канцерогенных факторов или процесс возникновения опухолей под влиянием канцерогенных факторов (независимо от механизмов их действия), который выражается в более частом и/или более раннем появлении опухолей в популяциях человека и/или животных* [9].

Говоря о химическом канцерогенезе, следует указать на различие понятий канцерогенность вещества и канцерогенная опасность вещества. Канцерогенность отражает способность того или иного фактора вызывать опухоли, но важно отметить, что эта способность *свидетельствует о возможности развития злокачественных новообразований и позволяет проводить сравнение веществ по этому признаку при непосредственном их воздействии на биологический объект. Канцерогенная опасность (риск) — вероятность значительного повышения частоты возникновения опухолей у людей, подвергшихся или подвергающихся воздействию определенных канцерогенных факторов в быту и/или на производстве, и коррелирующая с индивидуальными особенностями «образа жизни», эндогенными факторами («факторами организма»), загрязнениями окружающей среды или профессиональными вредностями. Понятие канцерогенный риск включает в себя и дополнительные условия, в частности распространенность вещества, возможности контакта с ним, его стабильность в окружающей среде или в местах потенциальных контактов с ним и др.* [9].

Сегодняшние показатели заболеваемости раком отражают (с учетом латентного периода развития опухолей) то состояние (а вернее, загрязнение окружающей среды), которое было два-три десятилетия и более назад. Специалисты подсчитали, что при сохранении предшествующих тенденций и неизменности влияющих факторов, к 2005 г. на территории бывшего СССР заболеет раком 988 тыс. человек. Это огромное число (почти миллион случаев!), однако и оно реально будет больше, принимая во внимание уже имеющуюся и все возрастающую техногенную нагрузку на биосферу.

Эксперты ВОЗ подсчитали, что прекращение контакта с опухолеродными факторами, недопущение канцерогенов в сферу жизни человека или удаление подобных веществ из окружающей среды могут привести к резкому (до 70%) снижению уровня заболеваемости людей опухолями основных локализаций. Поэтому так важны и актуальны знания о канцерогенах, их источниках и путях их образования, распространении в окружающей среде — воде, воздухе, почве, продуктах питания, лекарственных препаратах и т. д. Не менее важны сведения о судьбе канцерогенов в организме, механизмах канцерогенеза, возможностях его модификации.

Природные и антропогенные источники канцерогенов [4]. К природным источникам канцерогенов относятся космохимические явления, вулканическая деятельность, геохимические процессы, а также сама биота. Эти источники не зависят от деятельности человека и их вклад в онкологическую заболеваемость традиционно считается незначительным. О космохимических источниках наши знания пока малы; хорошо известно только, что ежегодно на Землю выпадает до 170 т метеоритного вещества, в состав которого входят полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), хром, никель и другие элементы.

В настоящее время на нашей планете насчитывается около 850 действующих вулканов, извергающих ежегодно более 3–6 млрд т вещества. Среди канцерогенных компонентов вулканических выбросов наибольший удельный вес имеют ПАУ. А. П. Ильницкий показал, что содержание маркерного канцерогена этой группы — бензо(а)пирена составляет от 0,3–0,4 (вулкан Тятя) до 5,4–6,1 мкг/кг (вулкан Плоский Толбачик). Это означает, что при современном уровне вулканической активности в биосферу Земли ежегодно поступает 12–24 т одного только бензо(а)пирена с пеплом и от нескольких десятков до сотен тонн с лавой, не считая других ПАУ.

Гораздо больше известно о геохимических и растительных источниках, которые приводят к загрязнению среды такими опасными веществами, как ПАУ, асбест, мышьяк, радиоактивные изотопы, микотоксины и др. Подобные агенты могут оказывать существенное влияние на структуру онкологической заболеваемости населения. Например, рак кожи у жителей провинции Кордоба (Аргентина) вызывается поступлением в питьевую воду мышьяка из залежей руд, содержащих этот элемент. Особенно большое количество заболеваний раком кожи наблюдается на юго-западном побережье о. Тайвань, где население почти 60 лет снабжалось артезианской водой с высоким содержанием мышьяка — до 1,8 мг/л (ПДК в России 0,05 мг/л).

Источниками поступления канцерогенов, прежде всего в водную среду, являются залежи горючих ископаемых, полиметаллических и некоторых других руд. В своем естественном состоянии они, как правило, мало влияют на качество подземных и поверхностных вод. Тем не менее имеются интересные сведения о 1728 загрязнителях необработанной воды источников водоснабжения, включая 22 явных и 42 вероятных канцерогена, 27 коканцерогенов и 314 соединений, в отношении которых вопрос об их опухолеродном действии окончательно не решен. Следует отметить, что эти загрязнители обычно присутствуют в воде в незначительных концентрациях, однако при разработке ископаемых приобретают весьма существенное значение как фактор канцерогенеза.

В 1968 г. на о. Окинава и в 1980 г. на Гавайях была зарегистрирована чесотка пловцов, причина которой — некоторые виды синезеленых водорослей. Из этих водорослей выделены аплизинатоксин и дибромалпизинатоксин. Экспериментально было установлено, что эти агенты обладают сильной опухолепромоцирующей активностью в двухстадийном кожном канцерогенезе у мышей и представляют собой новый (третий) класс опухолевых промоторов после форболовых эфиров и телеоцидинов. Так как синезеленые водоросли

служат пищей морским животным, в свою очередь являющимся пищей для человека, не исключена причинная роль афлатоксинов в развитии новообразований у людей.

Наиболее яркий пример канцерогенов, образующихся в результате деятельности биоты. — афлатоксины. История их открытия напоминает детектив. В 1961 г. в одном английском журнале появилось сообщение об «икс-болезни» индюшек, приведшей к гибели птиц. Учитывая большой материальный урон, к выяснению причин болезни и гибели птиц были привлечены агенты Скоттленд-Ярда. В это время таможенные службы на границе Калифорнии и Орегона конфисковали партию искусственно выращенной форели из-за того, что у многих рыб был выявлен рак печени. В результате тщательного расследования удалось установить, что причиной «икс-болезни» индюшек и опухолей у форелей являются продукты жизнедеятельности плесневого грибка *Aspergillus* — афлатоксины, которые поселяются на злаках, арахисе, хлопковом семени, входящих в состав кормов для животных. Афлатоксины — одни из самых сильных известных науке канцерогенов; даже их незначительные примеси способны вызывать рак (например, содержание в корме радужных форелей афлатоксина в дозе $4 \cdot 10^{-9}$ приводит к возникновению рака желудочно-кишечного тракта у многих особей). В эпидемиологических исследованиях установлено, что эти агенты индуцируют рак и у человека, прежде всего у населения ряда африканских стран и Юго-Восточной Азии.

Опухолеродными свойствами обладает и папоротник — орляк *Pteridium aquilinum*, вызывающий рак мочевого пузыря у крупного рогатого скота и опухоли кишечника у лабораторных животных. Хотя конкретный канцероген в папоротнике до сих не выделен, обращает на себя внимание высокая частота новообразований желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря у жителей Японии и Северного Уэльса, которые широко потребляют в пищу молодые побеги папоротника.

Известно, что одним из основных биологических последствий действия радиоактивных элементов является возникновение злокачественных новообразований, что позволяет отнести эти элементы к канцерогенам. Но при этом не следует забывать, что жизнь на Земле возникла и развивалась в присутствии ионизирующей радиации — одного из факторов эволюции. Количество подобных веществ и обусловленное ими облучение оставалось практически неизменным на протяжении длительных геологических эпох составляя дозу радиации для всего живого порядка 10^{-3} Гр/год. Можно предположить, что радиоактивный фон — необходимые условие для существования современных форм жизни. И только избыточные количества радиации связаны с канцерогенным риском. Еще в 1556 г. Агрикола описал необычно высокую частоту рака легких у шахтеров в Карпатах. Знаменитый врач средневековья Парацельс также отметил связь между частотой рака легких и работой на рудниках Шнееберга и Иохимшталя. Лишь гораздо позже была установлена причина — экспозиция к радону, который является естественным источником радиации.

Обсуждая проблему природных источников канцерогенов, следует также упомянуть о возможности их синтеза в окружающей среде (например, нитрозаминов из вторичных и третичных аминов и оксидов азота), абсорбции живыми организмами, кумуляции в элементах трофической цепи (некоторые виды моллюсков, в частности мидии, являются своеобразными «ловушками» ПАУ), способности растений к химической экскреции, примером которой служит выделение хвойными никеля в атмосферу. Некоторые канцерогены являются продуктами жизнедеятельности грибов, бактерий и растений (в частности, это относится к нитрозосоединениям, микотоксинам и др.). Обо всем этом будет сказано ниже при характеристике отдельных канцерогенов.

Эра загрязнения биосферы искусственно созданными канцерогенами началась примерно 500 тыс. лет назад, когда первобытные люди *Shynanthropus pekinensis* научились

добывать и использовать огонь для приготовления пищи (продукты пиролиза пищевых белков — гетероциклические амины обладают канцерогенными свойствами). За прошедшие тысячелетия количество искусственных канцерогенов увеличивалось очень медленно, однако после осуществления целенаправленного синтеза органических соединений, т. е. примерно 160 лет назад, обстановка существенно изменилась. Вследствие расширения ассортимента предметов повседневного пользования, увеличения общих отходов промышленности, постоянно нарастающего загрязнения природной среды в результате интенсификации технологических процессов, производства новых косметических средств, удобрений, пищевых добавок, лекарственных препаратов и т. д. резко возросла химическая нагрузка на биосферу. Предполагается, что к 2000 г. производство химических веществ в мире увеличится примерно в два раза по сравнению с началом 70-х гг. нашего столетия. Уже сегодня в банке данных Chemical Abstract Services имеются сведения о почти 8 млн различных соединений, введенных в среду обитания человека. Из всего этого огромного количества по крайней мере 63 тыс. находят широкое применение в различных сферах жизни и постоянно используются людьми. Часть из этих веществ — канцерогены.

Сегодня загрязнение природной среды принимает глобальный характер. Еще несколько десятилетий назад существовали районы, где население не соприкасалось с синтетическими химическими соединениями. Сейчас подобных районов уже нет. Так, даже в Антарктиде обнаружены загрязнения пестицидами, солями тяжелых металлов и другими химическими агентами. Подавляющее большинство канцерогенных соединений может попадать в воду, воздух, почву и продукты питания, с ними человек контактирует и на производстве и в быту. Например, гидросферу загрязняют сточные воды промышленных предприятий, коммунальные и бытовые стоки, выбросы двигателей судов, захоронения радиоактивных контейнеров, разливы нефти при аварии танкеров или ее добыче в прибрежной зоне и т. п.

Наиболее демонстративны печально известные примеры химических катастроф. Пожар на складе швейцарской фирмы «Сандоз» (1986) привел к смыву в Рейн более 30 т токсичных веществ (пестициды, ртуть). Положение усугубилось еще и тем, что ряд западногерманских фирм, слив в Рейн отходы своего производства (а среди них дихлорфенол, диоксины, метанол, хлорбензол), создали тем самым в реке своеобразный химический реактор. Учитывая длительный латентный период развития рака, последствия этого в отношении канцерогенной опасности трудно прогнозировать. Подобные катастрофы носят глобальный характер, сопровождаются трансграничными переносами выбросов и сбросов.

Другой пример — применение средств ведения химической войны. До сих пор на вооружении находится иприт — безусловный канцероген для человека. Во время войны во Вьетнаме армия США широко использовала гербициды военного назначения, в частности известный дефолиант «Оранж Эйджент», в состав которого входит 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*p*-диоксин (ТХДД), классифицированный как явный канцероген для человека. Относительно недавно стали достоянием общественности сведения о затоплении в Балтийском море в 1945–1947 гг. войсками союзников сотен тысяч тонн боеприпасов, среди которых табун, люизит, фосген, зарин, горчичный газ (иприт). Металлическая упаковка боеприпасов имеет срок годности 60–70 лет. Согласно крайней точке зрения, если содержимое этих емкостей попадет в воду одновременно, то это приведет к гибели всего живого в Балтийском море; в случае же постепенного поступления этих ядов возможна не только гибель гидробионтов, но и вымирание населения прибрежных регионов от хронических отравлений и злокачественных опухолей. А теперь уже известно, что практически во всех морях, омывающих Россию, захоронены ядовитые вещества и отработанные ядерные реакторы.

Вместе с тем химические войны и катастрофы носят экстремальный характер. Гораздо более опасно постоянное воздействие некоторых химических соединений, находящихся в среде обитания человека. В Западной Европе ежегодно расходуется 1 млн т асбеста (безусловный канцероген для людей), причем с ним контактируют не только рабочие асбестодобывающей промышленности, но и занятые в других областях (дорожное строительство, производство шин и т. д.). В производстве полимерных материалов широко применяется другой канцероген той же группы — винилхлорид. Производство бензола, вызывающего у людей лейкозы, составляет ежегодно 12 млн т.

Классификации канцерогенов [6]. Канцерогены можно рассматривать по источникам их происхождения: природные, т. е. не связанные с деятельностью человека, и антропогенные, появление которых в окружающей среде обусловлено преобразованием природы и вмешательством в ее естественное существование в ходе цивилизационных процессов. Однако подобная градация носит весьма частный характер. Так, если канцерогенный минерал эрионит явно природного происхождения, то другой канцероген — лекарственный препарат ТИОТЭФ (кстати, широко применяющийся в онкологии) синтезируется специально в лабораторных условиях фармацевтической индустрии. Вместе с тем ПАУ представляют собой продукты не только вулканической или геохимической активности, но и генерируются в широких масштабах современной промышленностью; ионизирующее облучение возникает при распаде радона, образующегося из повсеместно распространенного в земной коре радия, и в результате техногенных аварий и катастроф атомных реакторов и т. д. Таким образом, практически все канцерогены «природного» происхождения, могут поступать в природную среду и извне, в результате антропогенной или техногенной деятельности. Здесь принципиально отличаются лишь источники поступления, но не само действующее начало.

Столь же условно и разделение канцерогенов на химические, физические и биологические агенты. Что такое асбест — химическое соединение или физический агент? А афлатоксины — типичный биологический фактор, но действующий по всем правилам химического канцерогена. Количество подобных примеров легко увеличить. Поэтому такая классификация может применяться лишь с известными оговорками и большого значения для специалистов она не представляет.

Существует классификация химических канцерогенов по характеру их действия на организм: 1) вещества местного действия, вызывающие опухоли на месте аппликации (например, бензо(а)пирен); 2) агенты селективного действия, вызывающие опухоли определенных локализаций (винилхлорид); 3) вещества множественного действия, индуцирующие опухоли различной морфологической структуры в разных органах и тканях (2-ацетиламинофлуорен). Подобное подразделение достаточно условно, так как в зависимости от метода введения в организм, экспозиции, объекта исследования, дозы введенного агента могут существенно меняться локализация индуцированных опухолей и даже их морфологическая структура, что обусловлено особенностями кинетики и трансформации канцерогенов в организме.

Исторический интерес представляет попытка классика отечественной онкологии Л. М. Шабада разделить канцерогенные вещества на четыре категории по степени их опасности для человека. Такой подход теоретически оправдан, но сам уровень риска обуславливается «силой» канцерогенного действия, с чем трудно согласиться. Согласно этой классификации в первую категорию входят вещества с доказанной канцерогенностью в опытах на животных и в эпидемиологических наблюдениях; во вторую — несмотря на отсутствие эпидемиологических данных, включены химические агенты, обладающие «сильной» канцерогенностью, т. е. способные вызывать в большом проценте случаев опухоли у несколь-

ких видов лабораторных животных и при разнообразных способах введения; в третью — те вещества, которые в эксперименте вызывают опухоли лишь у 20–30% животных при длительном латентном периоде их развития; и, наконец, в четвертую категорию объединены агенты с «сомнительной» активностью, которые часто дают противоречивые результаты. Эта классификация в основном базируется на экспериментальных данных хронических опытов на грызунах; учитывая же стохастичность процесса канцерогенеза и сложность проблемы межвидовой экстраполяции, в том числе и с грызунов на человека, не может сегодня быть использована для практических целей.

Наиболее часто химические канцерогенные факторы классифицируют согласно их структуре и таким образом относят к: 1) полициклическим ароматическим углеводородам и гетероциклическим соединениям; 2) ароматическим азосоединениям; 3) ароматическим аминсоединениям; 4) нитрозосоединениям; 5) металлам и металлоидам. Эта классификация относительно удобна, но ее поверхностность очевидна, так как, с одной стороны, далеко не все представители указанных групп обладают канцерогенностью, а с другой — существуют агенты иной химической структуры, нежели перечисленные, которые также способны вызывать рак. Вместе с тем она дает возможность ориентироваться в группах соединений, где с большей или меньшей вероятностью можно ожидать проявлений канцерогенного действия.

Наибольшим признанием пользуется классификация МАИР как наиболее удобная в практическом плане. МАИР еще в 1969 г. разработало программу и критерии онкогенной опасности химических соединений. Критический анализ эпидемиологических, экспериментальных, а также так называемых вспомогательных (или «поддерживающих») данных, позволил ранжировать 838 изученных факторов (большинство из которых представляют собой химические соединения) на 4 группы. В настоящее время эксперты МАИР, проанализировав эти факторы, составили перечень канцерогенных агентов. Кроме отдельных химических веществ и их смесей, применяющихся в быту, на производстве, в медицине и сельском хозяйстве, в этот перечень включены также вредные привычки (потребление алкогольных напитков, табакокурение и др.). Особо следует отметить, что в число опухолевых факторов включены и промышленные условия (газификация угля, производство фудзина, аурамина, изопропилового спирта). Это характеризует новый интегральный подход к оценке степени канцерогенной опасности в тех случаях, когда конкретный причинный агент выделить не представляется возможным, так как реальный риск обусловлен, очевидно, суммой или взаимоотношением различных веществ и экспозицией к ним.

В настоящем сообщении использованы сведения МАИР по суммарной оценке канцерогенного риска химических факторов, изложенные в изданиях МАИР (тт. 1–71 и 8 приложениях). Для облегчения пользования перечнем канцерогенов по этой классификации целесообразно сделать ряд пояснительных замечаний. Прежде всего необходимо понять, что отсутствие в этом списке того или иного вещества не является свидетельством его безопасности. Главные критерии отбора химических соединений и комплексных воздействий: наличие контакта с ними человека и/или экспериментально полученные данные о канцерогенности или подозрения относительно их способности вызывать опухоли. Доказательства канцерогенности для человека обоснованы комплексной экспертной оценкой имеющихся результатов эпидемиологических исследований, опытов на животных и краткосрочных тестах.

Особое значение имеют эпидемиологические данные, полученные в основном в когортных исследованиях по методу «случай–контроль» и корреляционных анализах и разделенные на 4 категории: 1) убедительные — если установлена причинная связь между воздействием и развитием рака у человека; 2) ограниченные — если на основании исследова-

ний предполагается канцерогенный эффект (т. е. имеется положительная связь), но нельзя с уверенностью исключить возможность случайности или воздействия дополнительных факторов; 3) неадекватные — относятся к исследованиям, результаты которых указывают как на положительную, так и на отрицательную связи и означают качественно-количественную недостаточность имеющихся данных или роли дополнительных факторов; 4) отсутствие канцерогенности — наличие адекватных исследований, не показавших канцерогенного эффекта.

Доказательства канцерогенности для животных также подразделены на 4 категории: 1) достаточные — если при воздействии изучаемого агента повышена частота злокачественных или комбинации доброкачественных и злокачественных опухолей у: а) двух или более видов животных; б) в двух или более независимых исследованиях на одном виде животных, проведенных в различное время или в различных лабораториях или при различных протоколах эксперимента; 2) ограниченные — если результатами опытов обнаружен канцерогенный эффект, но имеются ограничения, т. е.: а) единичные эксперименты; б) наличие нерешенных вопросов относительно корректности описания, постановки или интерпретации опыта; в) агент увеличивает частоту только доброкачественных опухолей или трудно дифференцируемых изменений или высокой частоты опухолей, спонтанно возникающих у некоторых линий животных; 3) неадекватные — результаты этих данных нельзя интерпретировать в отношении наличия или отсутствия канцерогенности вследствие существенных качественных и/или количественных погрешностей; 4) отсутствие доказательств — если результаты по крайней мере двух адекватно проведенных экспериментов не показали в рамках этих исследований канцерогенной активности.

Суммарная оценка степени канцерогенного риска, проведенная экспертами МАИР, основана на ранжировании изученных соединений по 4 группам (табл. 1). К группе 1 отнесены вещества (факторы), которые имеют безусловные доказательства опасности возникновения опухолей у человека. В перечне этой группы 75 наименований, причем в это число

Таблица 1

Ранжирование оцененных экспертами МАИР факторов
по степени доказательности канцерогенности для человека [по: 8]

Группа факторов		Количество факторов
1.	Канцерогенные для человека	75
2А.	Вероятно канцерогенные для человека	57
2В.	Возможно канцерогенные для человека	225
3.	Не классифицируемые в отношении канцерогенности для человека	480
4.	Вероятно не канцерогенные для человека	1
Всего оценено		838

включены не только факторы химического, но и иного происхождения: химические соединения — бензол, бериллий, винилхлорид, кадмий, мышьяк, хром, ТХДД, каменноугольные пеки и смолы, сланцевые масла, этилен-оксид и ряд других; хронические инфекции — вирус гепатитов В и С, *Helicobacter pylori*, *Shistosoma haematobium*, вирус иммунодефицита человека, вирус папилломы человека и др.; промышленные процессы — производство

аурамина, изопропилового спирта, алюминия, кокса, мебели, фуксина, газификация угля, резиновая промышленность и т. д.; бытовые привычки — потребление алкоголя, жевание бетеля и табака, курение табака (и табачный дым), использование бездымных табачных продуктов; пыли и минеральные волокна — асбест, кристаллический кремний, древесная пыль, сажи, эрионит, тальк содержащий асбестовые волокна; пищевые продукты и пищевые контаминанты — афлатоксины, соленая рыба, приготовленная по-китайски; радиация — радон и продукты его распада, солнечное излучение; медицинские препараты — азатиоприн, некоторые анальгетические смеси, диэтилстильбэстрол, ряд контрацептивов, тамоксифен, циклоспорин и некоторые другие.

Более обширен список веществ (факторов) группы 2, которые по степени доказательности на основе эпидемиологических, экспериментальных данных и результатов краткосрочных тестов разделены на подгруппы 2А и 2Б. К подгруппе 2А (57 факторов) отнесены агенты с весьма высокой степенью доказательности, т. е. если они (вещества/факторы) имеют ограниченные для человека и убедительные для животных свидетельства канцерогенности. Также сюда включены агенты, которые имеют ограниченные доказательства канцерогенного риска для человека или убедительные данные для животных, но при этом поддержанны положительными результатами краткосрочных тестов. Подгруппа 2Б (225 факторов) включает в себя вещества, вероятно вызывающие рак у человека, т. е. имеющие либо ограниченные или неадекватные доказательства канцерогенности для человека при отсутствии убедительных свидетельств в опытах на животных. В некоторых случаях при

Таблица 2

Механистическая классификация химических канцерогенов [по: 12]

Тип канцерогена	Примеры
<i>ДНК-тропные канцерогены:</i>	
прямые канцерогены	Алкилирующие агенты
проканцерогены	ПАУ, нитрозоамины
неорганические	Соли ряда металлов*
<i>Эпигенетические канцерогены:</i>	
промоторы	Фенобарбитал,сахарин
цитотоксические агенты:	
прямого действия	Ацетонитрид, d-лимонен
непрямого действия	β-Агонисты
гормональные агенты	Эстрогены
иммунодепрессанты	Циклоспорин
индукторы пероксисом	Клофибрат
<i>Не классифицированные</i>	
смешанная группа	Метаперилен, диоксан
неорганические	Соли ряда металлов*

* В зависимости от металла, их соли могут проявлять канцерогенные свойства либо по генотоксическому механизму, либо эпигенетически (например, путем нарушения точности работы ДНК-полимеразы).

неадекватных данных (или вообще отсутствии результатов) в исследованиях людей при ограниченных доказательствах канцерогенности для животных и при наличии достоверно положительных сведений в краткосрочных пробах изучаемое соединение причисляют к подгруппе 2Б.

К группе 3 (480 наименований) отнесены агенты (факторы), которые не могут быть на основании имеющихся в настоящее время сведений классифицированы в отношении их опухолеродной активности для человека (катехол, хлордан, фуразолидон, клофибрат и др.). Группу 4 составляют агенты, очевидно не канцерогенные для человека (из оцененных экспертами МАИР к таковым отнесен лишь капролактан).

Эта классификация удобна с практических позиций. Но в последнее десятилетие предложен совсем другой подход, основанный на современных представлениях о механизмах их действия [10, 12]. О самих механизмах будет сказано ниже, а здесь лишь уместно привести эту классификацию (табл. 2).

Закономерности канцерогенеза и механизмы действия химических канцерогенов [6, 10, 12]. Между воздействием канцерогена и проявлением заболевания обычно проходит довольно значительное время. Например, длительность латентного периода в случае развития лимфом составляет 2–5 лет, рака мочевого пузыря, вызванного контактом с ароматическими аминами, — 18 лет, а рак легких и мезотелиомы плевры развиваются через 20–40 лет после вдыхания асбестовой пыли, так же как и опухоли кожи после воздействия мышьяка. Длительность латентного периода во многом определяется продолжительностью и интенсивностью воздействия на организм канцерогенного фактора, а также активностью агента. Последняя может широко варьировать в зависимости от видовых, половых и генетических особенностей организма, а также от иммунного и гормонального статуса. Принимая во внимание, что последствия контакта с канцерогенами выявляются значительно позже самого контакта, необходима проверка возможной канцерогенности тех веществ, которые поступают в окружающую среду и с которыми соприкасается человек в своей жизни, о чем будет сказано ниже.

Установлены прямые корреляции «доза–эффект» (больше доза — выраженнее действие), «время–эффект» (длительнее время «экспозиции» — выраженнее опухолеродная реакция). Однако корректнее говорить об определенной закономерности «доза–время–эффект». Это означает, что чем выше доза, тем короче латентный период и тем с большей частотой возникают опухоли (естественно, при этом большое значение имеет и канцерогенная активность агента). Указанная закономерность описывается формулой J. Iball (отношение процента животных с опухолями от количества животных, доживших до момента обнаружения первой опухоли, к среднему латентному периоду) отражающей канцерогенную активность. Показатель Iball используют при сравнении канцерогенности разных опухолендуцирующих агентов при одинаковых стандартных условиях воздействия или при оценке сравнительной чувствительности различных видов животных к канцерогенному действию.

Эффекты различной направленности и выраженности отмечены при комбинированных воздействиях. При совместной аппликации двух канцерогенов, принадлежащих к одному химическому классу, может наблюдаться потенцирование эффекта — возрастание частоты индуцированных опухолей (бензидин и 2-нафтиламин усиливали канцерогенез в кишечнике крыс). Это явление получило название синканцерогенеза. Следует отметить, что применение веществ с различной канцерогенной активностью, но одинаковой органотропностью может выражаться в торможении возникновения опухолей (так, опухоли кожи возникают значительно реже при совместном воздействии дибенз(a,b)антрацена и бенз(a)антрацена, что можно объяснить конкуренцией за внутриклеточные рецепторы). Антиканцерогенный эффект может наблюдаться и при комбинации канцерогенов различных структурных классов. Так, некоторые ПАУ, введенные в организм на фоне воздействия ароматических аминов или азосоединений, тормозят печеночный канцерогенез у крыс. Этот эффект объясняется свойством ПАУ индуцировать ферменты микросомального окисления, которые дезактивируют аминно- и азосоединения.

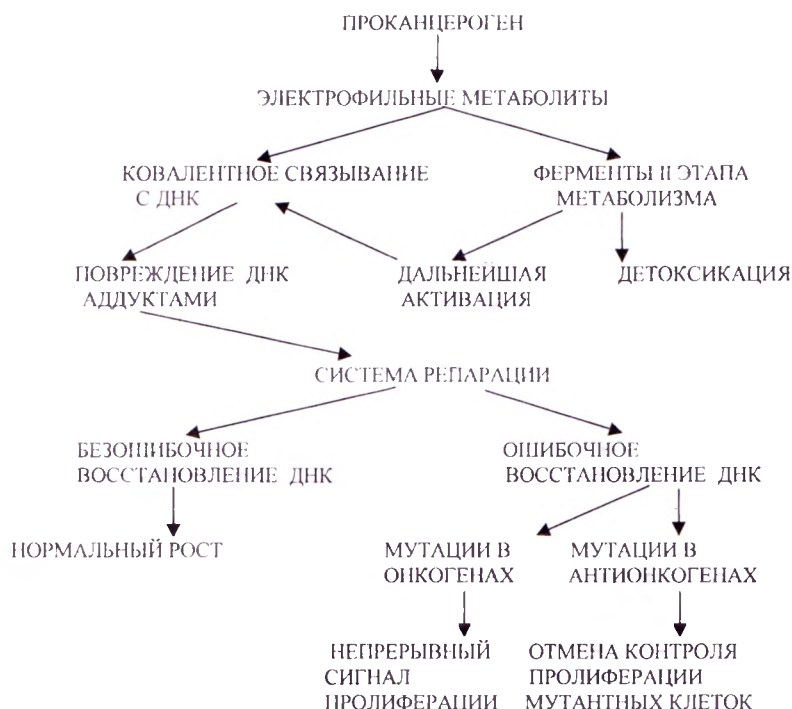


Рис. 1. Схема индукции злокачественного роста генотоксическими канцерогенами [по:1]

Многочисленными работами установлено, что риск развития злокачественных опухолей увеличивается с возрастом. Возможно, по мере старения организма происходит накопление в органах-мишенях клеточных повреждений от спонтанного воздействия средовых факторов или изменение активности иммунной и других защитных систем организма. Вероятно, что именно это лежит в основе возрастного изменения чувствительности организма к действию канцерогенных агентов. Общая схема канцерогенеза представлена на рис. 1 [1].

Общепризнано, что в большинстве случаев канцерогенез, индуцированный химическими агентами, представляет собой многоступенчатый процесс. Это показано на моделях развития в эксперименте опухолей кожи, печени, мочевого пузыря, кишечника и подтверждено данными эпидемиологии новообразований у людей. Схема многостадийного канцерогенеза представлена на рис. 2 [7].

Современные представления о механизмах развития опухолей позволяют рассматривать многостадийный канцерогенез как процесс возникновения и развития неопластических изменений, включающих последовательно фазы инициации и промоции и реализующийся только при определенном порядке аппликации сменяющих друг друга экзо- и/или эндогенных канцерогенных факторов, каждый из которых в отдельности не способен привести к индукции опухолей [4].

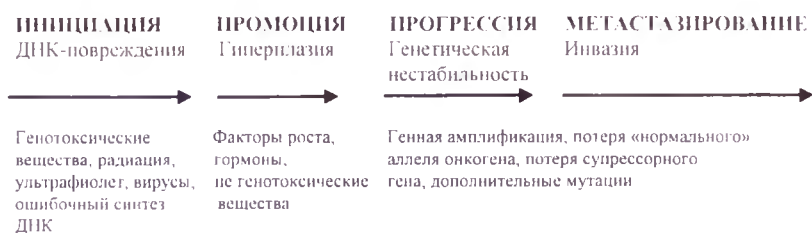


Рис. 2. Схема многостадийного канцерогенеза [по: 7]

Первой стадией канцерогенеза является инициация — процесс возникновения первичных мутационных изменений генотипа клеток-мишеней, выражающийся в необратимом переходе этих клеток в предрасполагающее к трансформации (инициированное) состояние. Основные характеристики инициации канцерогенеза можно свести к следующим:

- качественный и необратимый процесс, в основе которого лежит изменение генотипа;
- изменение генотипа происходит вследствие мутаций, индуцированных инициатором;
- мутационные изменения могут быть вызваны только лишь реакционно-активной формой инициатора, взаимодействующей с макромолекулами (главным образом, с ДНК) клеток-мишеней;
- действие иницирующего агента аддитивно, что обусловлено эффектом «памяти» к последующей аппликации инициатора;
- теоретически единичная аппликация инициатора в любой дозе — достаточное условие для перехода нормальной клетки в иницированное состояние.

В самой инициации следует выделить фазы метаболической активации, взаимодействия с ДНК и фиксации индуцированных изменений. Как известно, большинство канцерогенов являются лишь «проканцерогенами» (*проканцероген или непрямой канцероген — химический канцероген, специфическая активность которого обусловлена образованием in vivo и/или in vitro реакционноспособных электрофильных метаболитов, реагирующих с клеточными макромолекулами*), т. е. приобретают иницирующую способность после метаболической активации — процесса биотрансформации проканцерогенов в их реактивные формы, протекающего in vivo и/или in vitro с участием различных энзиматических систем. Таким образом, принято считать, что канцерогены самой различной химической структуры путем энзиматических превращений или безферментного распада трансформируются в реакционно-способные метаболиты, наиболее общим свойством которых является электрофильность (электрофилами называют соединения, содержащие в своей молекуле электрон-дефицитные атомы). Образовавшиеся агенты высокореактивны и способны связываться с несущими атомы с повышенной электронной плотностью нуклеофильными центрами клеточных макромолекул (ДНК, РНК, белками). Это взаимодействие происходит по типу реакции SN1 и/или SN2 и приводит к повреждениям или модификациям ДНК. Вполне понятно, что метаболическая активация как фаза инициации не является необходимой для прямых канцерогенов (*прямой канцероген — химический канцероген, для проявления специфического эффекта которого метаболическая активация не является необходимым условием*), активных per se.

Биотрансформацию ксенобиотиков, в том числе и канцерогенов, в которой принимает участие большое количество энзиматических реакций, принято рассматривать как этапный процесс, включающий в себя по крайней мере две фазы. Биохимические реакции, протекающие в фазе I, приводят к образованию новых или модификации уже имеющихся функциональных групп. Фаза II объединяет конъюгирующие реакции, обеспечивающие транс-

порт и экскрецию метаболитов. Несмотря на то, что реакции фаз I и II направлены в целом на обезвреживание ксенобиотиков, в ряде случаев может наблюдаться и активация последних. В биохимических реакциях, катализирующих фазу I метаболических превращений в организме, основное место принадлежит системе микросомного окисления [5]. Различные липидорастворимые ксенобиотики превращаются микросомными монооксигеназами в более полярные гидроксилированные дериваты, способные к выведению из организма. Круг реакций, катализируемых монооксигеназами, включает в себя ароматическое или алифатическое гидроксилирование, формирование арен- и алкилоксидов, окислительное N-, O- и S-деалкилирование, сульфюокисление, окислительное деаминирование, десульфирование и дегалогенирование. Цитохром P-450, существующий в виде множественных форм с различной субстратной специфичностью, связывает и метаболизирует неполярные химические соединения (табл. 3). Главные маркерные энзимы монооксигеназ — арилгидрокарбонгидроксилаза (катализирует реакции гидроксилирования в основном ПАУ) и N-деметилазы (осуществляют окислительное деалкилирование нитрозосоединений и других субстратов).

Таблица 3

Основные изоформы цитохрома P-450, метаболизирующие канцерогены у человека [по: 5]

Изоформа	Субстраты	
	Канцерогенные	Не канцерогенные
CYP1A1	ПАУ	?
CYP1A2	Афлатоксины	Кофеин
CYP2A6	Нитрозоамины	Кумарин
CYP2D6	Табачные нитрозоамины	Дебризоквин
CYP2E1	Винилхлорид	Анестетики
CYP3A4	Нитрополиарены	Нефедипин

Меньшее значение имеют другие ферменты, способные осуществлять реакции фазы I, — флавопротеин-N-оксигеназа (катализ образования N-оксидов гидразинов), гидролазы (эстеразы и амидазы, гидролизующие связи N—C и O—C в ароматических аминах), эпоксидгидролаза (осуществляет гидролиз связи O—C в эпоксидах), азо- и нитроредуктазы (разрыв азо-, диазо- и нитросвязей).

Из немонаоксигеназных энзимов, принимающих участие в метаболической активации ксенобиотиков в реакционноспособные генотоксиканты, следует выделить простагландинсинтетазы. Они принимают участие в биосинтезе широкого спектра простагландинов из полиненасыщенных жирных кислот и обладают циклооксигеназной и пероксидазной активностью.

Наиболее важный процесс фазы II метаболизма канцерогенов в организме большинства позвоночных животных — конъюгация метаболитов с глюкуроновой кислотой. Существенное значение в дезактивации и активации ксенобиотиков имеют также сульфотрансферазы, ацетилтрансферазы, глутатионтрансферазы, которые осуществляют перенос активных групп к различным акцепторам.

Второй фазой инициации является взаимодействие канцерогенных метаболитов с ДНК, выражающееся в ее модификациях или повреждениях, т. е. в *генотоксическом эффекте* (модификации генома половых или соматических клеток, проявляющиеся в качественных или количественных изменениях генной активности), что выражается в образовании аддуктов (табл. 4).

Аддукты ДНК в тканях человека [по: 11]

Аддукт	Источник	Орган/ткань
7-Метилгуанин	Прокарбазин, табачный дым, диметиламин	Печень, лимфоциты
O ₆ -Метилгуанин	Прокарбазин	Лимфоциты
7-Этилгуанин	Эндогенный цисплатин	Легкие, лимфоциты
Цисплатин-гуанин	»	Лимфоциты
Бензо(а)пирен-гуанин	Курение	Легкие, лимфоциты
O ₆ -Стиреокисил-гуанин	Профисточник	Лимфоциты
4-Аминобифенил	Курение, выхлопы автомобилей	Мочевой пузырь, плацента, легкие

Генотоксический эффект может быть вызван как прямым, так и косвенным действием инициатора. В первом случае взаимодействие инициатора происходит с покоящейся ДНК путем алкилирования нуклеотидов, дезаминирования оснований, транслокации и делеции молекул ДНК либо инкорпорацией аналогов оснований или интеркаляций между нуклеотидами. Косвенный генотоксический эффект реализуется посредством индукции ошибок в ДНК-репарирующих или ДНК-реплицирующих ферментах, различных нарушениях в рекомбинации или аномальной сегрегации хромосом и, главным образом, взаимодействием реактанта с низкомолекулярными нуклеофилами, имеющими важное значение для синтеза пуриновых оснований ДНК (гуанин, аденин, ГТФ, АТФ, АМФ, цАМФ, цГМФ). Наиболее изучено метилирование гуанина, которое приводит к нарушению комплементарности оснований, так как вместо обычного сочетания «гуанин–цитозин» образуется пара «метилгуанин–тимин». Принимая во внимание, что в норме тимину соответствует аденин, то пара оснований «гуанин–цитозин» заменяется на «аденин–тимин», что и приводит к нарушению генетического кода. Вероятность прямого генотоксического эффекта, очевидно, меньше косвенного, так как в ДНК концентрация нуклеофильных групп ниже по сравнению с низкомолекулярными ее предшественниками, и эти нуклеофильные сайты в ДНК защищены от взаимодействия с реактивными метаболитами стерическими факторами. В обоих случаях принято говорить о мутациях, под которыми понимают изменение свойств, связанных с повреждением гена(ов) и передаваемых потомству клеток (более корректно считать, что мутация — возникновение наследственно закрепленных изменений (или само изменение) в генетическом материале, отражающееся в приобретении новых фенотипических признаков). Исходя из этого определения мутагенный канцероген — канцероген, воздействие которого обусловлено (или коррелирует с) его способностью вызывать генотоксический эффект, проявляющийся в мутациях, повышающих гетерогенность популяции по независимым фенотипическим признакам [4].

Высокая положительная корреляция между мутагенезом и канцерогенезом не исключает возможности взаимодействия метаболитов канцерогенов с иными, чем ДНК, макромолекулами клетки, которые содержат множественные нуклеофильные участки, — РНК и белками. Ряд канцерогенов обладает способностью алкилировать транспортные РНК; это в свою очередь ведет к нарушению трансляции мРНК и синтеза белков. Значение этих биополимеров в канцерогенезе в настоящее время не достаточно ясно. Тем не менее, принимая во внимание, что генетическая информация связана с ДНК, именно модификации последней играют ключевую роль в молекулярных событиях, конечным результатом которых является инициация канцерогенеза.

Третья фаза инициации — фиксация индуцированных изменений. Указанные выше повреждения ДНК должны проявиться в потомстве клеток-мишеней, способных давать

пролиферативный пул. Это могут быть стволовые клетки, клетки-предшественники различных стадий зрелости, а также дифференцированные клетки, обладающие пролиферативной активностью в определенных условиях (гиперплазия, функциональная регенерация). Естественно, что повреждения ДНК могут быть узнаны контролирующими и защитными системами организма, поддерживающими молекулярно-клеточный гомеостаз, а затем элиминированы путем включения различных систем репарации.

Восстановление ДНК от повреждений осуществляется несколькими различными механизмами. В настоящее время насчитывается по крайней мере шесть подобных типов репарации — эксцизионная, фотореактивация, пострепликативная, репликативная, SOS-репарация (аварийная) и рекомбинационная. Обычно же репаративные системы разделяют на две основные группы: дорепликативную репарацию, представляющую собой безошибочно протекающий процесс, который объединяет первые два типа репарации из приведенной выше классификации, и пострепликативную индуцибельную, протекающую с ошибками и включающую остальные четыре типа репарации. Важная роль в канцерогенезе принадлежит эксцизионной репарации, восстанавливающей исходную структуру ДНК. Показано, что в клетках, резистентных к действию канцерогенов, скорость элиминации O_6 -метилгуанина значительно выше, чем других алкилированных аддуктов, т. е. для тканей-мишеней характерна задержка восстановления повреждений ДНК, что ведет в свою очередь к длительной персистенции измененных оснований и искажению генетического кода. Ингибирование дорепликативной системы репарации имеет одно важное последствие — помимо того, что часть повреждений остается нерепарированными, происходит активация пострепликативной репарации, но ее работа протекает с ошибками. Обычно же пострепликативное восстановление устраняет вторичные повреждения (бреши), возникающие в геноме в местах, оппозитных повреждению.

Известно, что разнообразные типы репарации представляют собой многоступенчатые процессы, осуществляемые при помощи различных ферментов и контролирующиеся различными генами. Так, в эксцизионной репарации участвуют эндонуклеазы и гликозилазы, экзонуклеазы и полимеразы, а также полинуклеотидлигазы. Процесс пострепликативной репарации осуществляется синтезом ДНК *de novo* с помощью экзонуклеаз, полимераз, лигаз. Ферменты, участвующие в репарации, и гены, контролирующие эти процессы, охарактеризованы недостаточно полно. Нерепарируемые и персистирующие в течение ряда репликаций повреждения ДНК, ведут к стабильному изменению генотипа, т. е. к мутациям. Отсюда понятно, что обратный переход инициированной клетки в исходное состояние не возможен или такая возможность чрезвычайно низка (как возможность обратной мутации).

Не исключено, что ряд немутагенных химических соединений может привести к инициации канцерогенеза другими, опосредованными, механизмами без вовлечения энзимных систем и образования электрофилов. К подобным агентам относят индукторы гладкого эндоплазматического ретикулаума (ДДТ, диэтилстильбестрол), пролифераторы пероксисом (гиполипидемические средства), митохондриальные пролифераторы (метапириленгидрохлорид, ди(2-этилгексил-фталат)) и вещества смешанного действия (асбест, никель, тиоацетамид). Известно, что пролифераторы пероксисом генерируют внутриклеточное образование H_2O_2 ; другие агенты инактивируют супероксиддисмутазу; в результате этих реакций происходит перекисное повреждение ДНК (разрыв нитей). С другой стороны, увеличение активности под действием указанных агентов β -окислительной системы жирных кислот и образование радикалов кислорода приводят к окислению и переокислению липидов. Продукты подобных реакций связывают тиосодержащие соединения, участвующие в репарации.

Вторая стадия канцерогенеза — промоция, под которой понимают процесс возникновения вторичных эпигеномных изменений фенотипа инициированных клеток, и завершающийся переходом этих клеток в необратимое трансформированное состояние. Основные характеристики промоции можно свести к следующим:

- качественные и количественные изменения инициированных клеток, в основе которых лежит перестройка клеточного фенотипа;

- перестройка фенотипа вследствие эпигенетических изменений (т. е. генной экспрессии), индуцированных опухолевым промотором — тканеспецифическим фактором;

- промоторы неэффективны, если они применяются перед воздействием инициатора, но вызывают промоцирующий эффект независимо от интервала между первоначальной аппликацией инициатора и последующим применением промотора;

- для реализации программы канцерогенеза необходимо интенсивное (т. е. длительное и непрерывное) воздействие промотора. Необходимым, но не достаточным условием промоции является пролиферация инициированных клеток.

Несмотря на интенсивные исследования опухолевых промоторов *in vitro* и *in vivo*, все же механизмы их действия остаются во многом не ясными. Следует указать, что опухолевые промоторы вызывают самые разнообразные изменения в клетках. Наиболее изучено их действие на клеточные мембраны, содержащие специфические рецепторы к промоторам, ингибирующее влияние на внеклеточные контакты, играющие основную роль в контроле клеточной пролиферации и дифференцировки. Все перечисленные изменения носят эпигеномный характер. Для подобных канцерогенов, в отличие от инициаторов, характерно: отсутствие генетических эффектов (они не трансформируются в электрофильные соединения и не образуют соответствующих аддуктов, кроме того, в краткосрочных тестах подобные агенты, как правило, не проявляют генетической активности); наличие эпигенетических эффектов (они вызывают повреждение клеток в органах-мишенях, стимулируют пролиферацию, индуцируют рост клонов предопухолевых клеток, нарушают межклеточные контакты), зависимость эффекта от дозы и времени (существует порог для проявления их действия, они эффективны, когда применяются длительно в высоких дозах, их действие на ранней стадии промоции полностью обратимо).

Нами предложена гипотеза, объясняющая механизм промоции изменениями в генной экспрессии. При интенсивном действии промотора инициированные клетки работают в предельном (или близком к предельному) режиме. В период, непосредственно предшествующий митозу (G_2 -фаза клеточного цикла), синтезируется необходимое для нормального течения митоза количество генных продуктов (например, хроматиновых белков). Однако, рано или поздно, инициированные клетки становятся неспособными к работе в предельном режиме и при определенном клеточном делении происходит их «срыв», обусловленный дефицитом необходимых для клетки генных продуктов (последних все же достаточно для завершения митоза). В результате этого «срыва» наблюдается переключение генов. Подобное переключение генов, т. е. изменение генной экспрессии, предоставляет возможность для функционирования клетки в условиях пониженного синтеза генных продуктов. Описанные события являются первой, или ранней стадией промоции, заканчивающейся фенотипическими изменениями инициированных клеток. В дальнейшем возможны альтернативные пути: 1) если действие промотора прерывается или прекращается (т. е. снимается воздействие пролиферативного стимула), клетка синтезирующая меньшее количество генных продуктов, возвращается к первоначальному (т. е. инициированному) состоянию; 2) если интенсивное воздействие промотора продолжается, то происходит аккумуляция качественных изменений. Это значит, что постоянный дефицит генных продуктов приводит к изменению генной экспрессии и перестройке клеточного фенотипа. И, наконец, по-

добные клетки с измененными фенотипами достигают определенного уровня синтеза генных продуктов, при котором реверсия уже невозможна, даже при прекращении действия промотора. Такая клетка становится трансформированной и отличается от нормальной как генотипом, так и фенотипом и достаточно только одного ее деления для перехода на путь прогрессии. Таким образом, вторая, или поздняя фаза промоции представляет собой качественно-количественные изменения, охватывающие период функционирования клетки в условиях переключения генной активности и завершающиеся образованием неопластически трансформированных клеток. (*Неопластическая трансформация — проявление признаков, характеризующих возможность клеток к неограниченной пролиферации и дальнейшей прогрессии, т. е. накоплению злокачественного потенциала.*)

Ряд авторов не ограничивает канцерогенез рассмотренными двумя стадиями (инициация и промоция), но включает в него также прогрессию и метастазирование (см. рис. 2). Не вдаваясь в подробности этих процессов, заметим лишь, что в основе прогрессии лежит генетическая нестабильность — потеря «нормального» аллеля онкогена, генная амплификация, потеря супрессорного гена, хромосомные перестройки, дополнительные мутации. По-видимому, последние факторы также играют основную роль в метастазировании.

Достижения последних лет в области молекулярной биологии привлекли внимание онкологов к концепции «онкогена». *Онкоген — ген, участвующий в позитивном контроле клеточного размножения, активация которого вызывает трансформацию.* Более объемно определение онкогена как генетического элемента (структурно и функционально соответствующего понятию гена, активация и экспрессия которого, вызываемая химическими, физическими, биологическими факторами или их сочетанием, индуцирует и поддерживает нерегулируемый рост, трансформацию и развитие опухоли [4].) Общепринято рассматривать онкогены как факторы, в норме осуществляющие контроль за клеточным ростом и дифференцировкой. Неизмененный онкоген обычно называют протоонкогеном, а к собственным онкогенам относят лишь мутированные аллели протоонкогенов, обладающие трансформирующими свойствами. Поскольку деление клетки контролируется системой позитивных и негативных регуляторов, логично выделение доминантных и рецессивных онкогенов. Первые представляют собой гены, кодирующие белки, принимающие участие в стимуляции клеточной пролиферации (позитивные регуляторы роста), вторые (их называют также супрессорными генами, или антионкогенами) кодируют белки, относящиеся к негативным регуляторам роста.

Активация протоонкогенов в онкогены осуществляется различными механизмами, часть из которых изучена [2]. Эффект доминантных онкогенов исследован более полно. Он связан либо с нарушением характера их экспрессии (гиперэкспрессия, эктопическая экспрессия, т. е. включение гена «не вовремя» или в других, не свойственных данному гену типах клеток), либо с продукцией аномального белка, возникшего в результате внутригенных мутаций, которые проявляются в гетерозиготном состоянии. Переход клетки от нормального состояния к неконтролируемому росту определяется многоступенчатым процессом (сменой каскада работающих генов), который регулируется на различных этапах клеточного цикла. На основе изменений в геномной программе развития разработана классификация доминантных онкогенов (табл. 5). К подобным протоонкогенам относятся некоторые факторы роста, трансмембранные рецепторы, гены цитоплазматических тирозинкиназ, серин/треонинкиназ, G-белков, ядерных и антиапоптозных белков. Мутации в этих протоонкогенах приводят к злокачественной трансформации и возникновению опухолей, например амплификация гена *N-MYC* (нейроглиобластомы), транслокация *C-MYC* (лимфома Беркитта), гиперэкспрессия и амплификация генов семейства *EGF* (аденокарциномы молочной железы и яичников), точковые мутации в кодонах 12, 13, 59 или 61 семейства

Доминантные онкогены [по: 2]

Протоонкогены и их продукты	Типы нарушений	Опухоли
<i>Факторы роста:</i> PDGF, EGF, TGF, GDNF	Амплификация, гипер- и эктопическая экспрессия	Рак молочной железы, желудка
<i>Трансмембранные рецепторы:</i> EGF, NEU, RET, CSF-1	Амплификация, гиперэкспрессия, конститутивная индукция тирозинкиназной активности	Плоскоклеточный рак, глиобластома аденокарциномы яичника, молочной железы
<i>Цитоплазматические тирозинкиназы:</i> blk, fgr, fyn, ick, lyn, src	Конститутивная индукция тирозинкиназной активности	Рак толстой кишки
<i>ABL</i>	Амино-слияние с gag, филадельфийская tr (9; 22), сайт-специфические мутации	Острый лимфолейкоз
<i>Серин/треонинкиназы:</i> raf, mos	Конститутивная индукция цАМФ-зависимого киназного каскада	Карциномы желудка
<i>G-белки:</i> гетеротримерные и мономерные (RAS-семейство)	Амино-терминальное слияние, нарушение связи с плазменной мембраной	Нейробластомы, карциномы легких, кишечника
<i>Ядерные белки:</i> myc, fos, jun, myb, rel	Амплификация, гиперэкспрессия, tr (8; 12, 14 или 22)	Карциномы желудка, легких, кишечника, яичника, мозга, лимфома Беркитта
<i>Антиапоптозные белки:</i> BCL2A, BCL2B	Гиперэкспрессия, транслокация	Фолликулярная β-клеточная лимфома

RAS (миеломная болезнь, рак кишечника, рак поджелудочной железы), индукция цАМФ-зависимого киназного каскада в семействе *RAF* (карцинома желудка).

В отличие от доминантных онкогенов, участие супрессорных генов в канцерогенезе, установлено относительно недавно. Для них характерны следующие особенности: повышенная предрасположенность гетерозигот по мутантным аллелям антионкогенов к возникновению раков, характерных для молодого возраста, потеря гетерозиготности (LOH) в районе локализации этих генов (гетерозиготные микроделеции), наличие мутаций в гомологичном аллеле того рецессивного гена, для которого характерна потеря гетерозиготности, что приводит к потере нормальной супрессорной функции. В настоящее время известно несколько десятков рецессивных онкогенов [2]. Наиболее изучены антионкогены *RB* и *p53*. Точковые мутации и делеции аллелей в *RB-1* лежат в основе возникновения ретинобластомы и такие же изменения в гене *p53* приводят к раку легкого, молочной железы, толстой кишки. Ген *ATM* ответствен за развитие синдрома Луи-Бара (атаксия–телеангиоэктазия) — тяжелого аутосомно-рецессивного заболевания. У таких больных в 100 раз повышен риск возникновения опухолей, в основном кроветворной системы. К супрессорным генам относятся также гены *NF-1* (нейрофиброматоз), *NF-2* (невриномы слухового нерва), *TSC2* (астроцитомы, ангиомиолипомы) и др. К гену *p53* проявлено особое внимание, может быть вследствие его большей изученности. В табл. 6 представлены некоторые мутации в этом антионкогене, возникающие при воздействии канцерогенов. Один из возмож-

ных путей активации протоонкогенов под влиянием химических канцерогенов — гипометилирование ДНК, что выражается в уменьшении количества 5-метилцитозина.

Таблица 6

p53-Мутации в происхождении рака у человека [по: 8]

Тип воздействия	Локализация опухоли	Тип мутации
Афлатоксин В1	Печень (ГР)*	AGG→AGT (ser) codon 249
Солнечный УФ	Кожа	CC→TT
Табакокурение	Легкие	G→T
Винилхлорид	Печень (АСН)**	A:T→T:A
Ароматические амины	Мочевой пузырь	Замена пар оснований G : C

* Гепатоцеллюлярный рак.

** Ангиосаркома печени.

* * *

Заключая настоящее сообщение, следует отметить, что канцерогенез нельзя сегодня рассматривать только с позиций общей патологии. Выяснение причин возникновения злокачественных новообразований и механизмов действия как генотоксических, так и негенотоксических канцерогенов, лежит в области экологической генетики, использующей как традиционные, уже апробированные подходы, так и новые достижения и открытия в области фундаментальной биологической науки.

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белицкий Г. А., Добровольская М. А., Якубовская М. Г. Факторы индивидуальной чувствительности к генотоксическим канцерогенам // Мутагены и канцерогены в окружающей среде. Новые подходы к оценке риска для здоровья / Под ред. С. Г.Инге-Вечтомова и В. В.Худолея. СПб., 1998. С. 59–74.
2. Горбунова В. Я. Роль онкогенов в инициации и промоции канцерогенеза // Там же. С. 34–59.
3. Двойрин В. В., Аксель Е. М., Трапезников Н. Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1995 г. М., 1996. 286 с.
4. Худoley В. В., Мизгурев Н. В. Экологически опасные факторы. СПб., 1996. 184 с.
5. Bartsch H., Hietanen E. The role of individual susceptibility in cancer burden related to environmental exposure // Environm. Health Perspect. 1996. Vol. 104 (3). P. 569–577.
6. *Cancer: Causes, Occurrence and Control* / Edited-in-Chief: L. Tomatis. IARC Sci. Publ. № 100. Lyon, 1990. 353 p.
7. Green S. The search for molecular mechanisms of nongenotoxic carcinogens // Mutation Research. 1991. Vol. 248, № 2. P. 371–374.
8. International Agency for Research on Cancer. Cancer Research for Cancer Control. Lyon, 1997. 33 p.
9. Khudoley V. V., Schramm T., Pliss G. B. Chemical carcinogens and chemical carcinogenesis / A Glossary. Archiv fur Geschwulstforschung. 1984. Bd 55, № 4. S. 295–298.
10. Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification / Ed. by H. Vainio, P. Magee, D. B. McGregor, A. J. McMichael. IARC Sci. Publ. № 116. Lyon, 1992. 615 p.
11. Todorovic R., Ariese F., Devanesan P., Jankowiak R., Small G. J., Rogan E., Cavalieri D. Determination of benzo(a)pyrene and 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-DNA-adducts formed in rat mammary glands // Chem. Res. Toxicol. 1997. Vol. 10 (9). P. 941–947.
12. Williams G. M., Iatopoulos M., Weisburger J. Chemical carcinogen mechanisms of action and implications for testing methodology // Exp. Toxicol. Pathology. 1996. Vol. 48. P. 101–111.